

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHWARZ PHARMA AG
DRESSEN, Frank
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

EINGANG
PATENTWESEN

18. Nov. 2005

B

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

M4 266

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

18.11.2005

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
Sche/III/73

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014143

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
13.12.2004

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
18.12.2003

Anmelder
SCHWARZ PHARMA AG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas

Bevollmächtigter Bediensteter

Cherqui, E



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT



(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts ScheIII/7/3	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/014143	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/135, A61P25/00, A61P43/00		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG		

1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen
- a. ☒ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um
- ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).
- ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
- b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).

4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 04.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.11.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Langer, O 

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014143

AP20 Rec'd PCT/EP 28 JUL 2006

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-6 eingegangen am 04.10.2005 mit Schreiben vom 28.09.2005

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☒ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☒ Ansprüche: Nr. 7-9
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014143

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-6

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-6

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-6

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 94/26703 A (DAMSMA-BLOEM, ANETTE, J; DAMSMA, ANNA; DAMSMA, THIJS) 24. November 1994 (1994-11-24)
- D2: WO 03/092677 A (SCHWARZ PHARMA AG) 13. November 2003 (2003-11-13)
- D3: WO 03/028725 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; ACS, TIBOR; AGAINE CSONGOR, EVA; BA) 10. April 2003 (2003-04-10)
- D4: SONESSON, CLAS ET AL: "Synthesis and Evaluation of Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of Monopropyl Analogs of 5-, 7-, and 8-[[[(Trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-2- aminotetralins: Central Dopamine and Serotonin Receptor Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 38(8), 1319-29 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1995, XP002325503

V.2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6 ist neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT:

Das Dokument D1 (WO-A-94/26703)

offenbart Sulfon-Ester N-monosubstituierter 2-Aminotetraline und deren Verwendung zur Behandlung von u.a. Depressionen, Angstzuständen, sexueller Dysfunktion und Parkinsonismus, siehe Seite 12-13.

Sulfonylgruppen an der 5-Hydroxyfunktion der Verbindungen gemäss Formel 1 fallen nicht mehr in den Schutzbereich der geänderten Ansprüche 1-6.

Das Dokument D2 (WO-A-03/092677)

offenbart die Verwendung von Rotigotin zur Behandlung des "Restless Leg Syndroms" und des Parkinson Syndroms (Seite 10, Zeilen 12 bis 14 und 20 bis 23). Pharmazeutische Zusammensetzungen und eine transepikutane Verabreichung werden ebenfalls offenbart.

Rotigotin trägt einen 2-Thienylethyl-Substituenten an der 2-Aminogruppe des Hydroxytetralins und fällt nicht in den Schutzbereich der geänderten Ansprüche 1-6, in denen die Prodrugs des (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins die allgemeine Formel I aufweisen müssen, in welcher lediglich eine sekundäre *n*-Propylamino-Gruppe vorgesehen ist.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6 ist daher neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT im Hinblick auf die Offenbarungen der Dokumente D1 und D2.

V.3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6 beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT:

V.3.1. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, ein Medikament zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Depressionen, krankhaften Angstzuständen, sexueller Dysfunktion, Galactorrhoe, Akromegalie, Glaukoma, kognitiven Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (AHDS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Dopa-sensitiven Dyskinesien, Parkinson-assoziierten Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen, Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, neurodegenerativen Erkrankungen oder zum Abstillen, bereitzustellen.

V.3.2. Die in der vorliegenden Erfindung vorgeschlagene erfindungsgemässe Problemlösung besteht in der Verwendung eines Medikamentes, welches (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder dessen Prodrugs gemäss der allgemeinen Formel I in Anspruch 1 enthält.

V.3.3. Stand der Technik

Das Dokument D3 (WO-A-03/028725)

offenbart 4-(1-Piperidiny)-butylcarboxamide, die als selektive Liganden für den D3 Dopaminrezeptor-Subtyp zur Behandlung einer grossen Anzahl von Erkrankungen, welche auch in der vorliegenden Patentanmeldung beansprucht werden, eingesetzt

werden können, siehe die Zusammenfassung.

Das Dokument D4 (XP002325503)

offenbart für die (S)-konfigurierte Verbindung gemäss der Formel I im Anspruch 1, bei welcher der Substituent in der 5-Position eine Triflatgruppe ist, eine Aktivität am D3 Dopaminrezeptor (Tabellen 1 und 2).

V.3.4. Analyse der erfinderischen Tätigkeit

Der Fachmann mit Kenntnis des Dokumentes D3, in welchem eine Lösung des gleichen Problems wie in der vorliegenden Anmeldung angestrebt wird und welches demzufolge als nächster Stand der Technik angesehen wird, müsste, selbst bei Kenntnis der Offenbarung in Dokument D4 in erfinderischer Weise sowohl die Position des Substituenten R am 2-Aminotetralinsystem in D4, als auch dessen Struktur in geeigneter Weise variieren, damit es zu einer Überschneidung mit dem Schutzbereich der derzeitigen Ansprüche.

Die dazu notwendige Auswahl/Modifikation (aus) zwei(er) "Listen", nämlich bezüglich der Positionierung und Art des Substituenten am 2-Aminotetralinsystem, ist nicht direkt aus D3 oder D4 oder aus einer Kombination der beiden Dokumente ableitbar und erfüllt somit die notwendigen Kriterien für das Vorhandensein einer erfinderischen Tätigkeit.

V.3.5. Demzufolge sind sowohl die Ansprüche 4-6 hinsichtlich einer sogenannten "zweiten medizinischen Verwendung", als auch die Ansprüche 1-3 auf das in den Verwendungsansprüchen auftretende Medikament als erfinderisch im Sinne des Artikels 33(3) PCT anzusehen.

V.4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

V.4.1. Ansprüche 1-3

Der Gegenstand der Ansprüche 1-3 ist ein Arzneimittel.

Die Ansprüche 1-3 sind demnach auf ein Produkt gerichtet und erfüllen die Kriterien des Artikels 33(4) PCT bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit.

V.4.2. Ansprüche 4-6

Der Ansprüche 4-6 beziehen sich auf die Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salzen oder dessen Prodrugs gemäss Formel I zur Herstellung

eines Medikamentes zur Behandlung verschiedener Indikationen, also auf eine sogenannte "zweite (oder weitere) medizinische Verwendung".

Diese Ansprüche erfüllen die Kriterien des Artikels 33(4) PCT bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit.

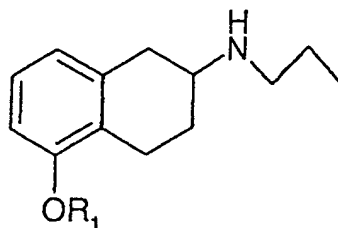
10/587637

1 AP20 Rec'd PCT/PTO 28 JUL 2006

Ansprüche

1. Arzneimittel enthaltend (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder Prodrugs, wobei das Prodrug die allgemeine Formel I aufweist

5



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal, -C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂,

10

wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl.

- 15 2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei R1 ausgewählt ist aus C1-6 Alkylcarbonyl, C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

3. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur transdermalen, transmukosalen oder parenteralen Verabreichung bestimmt ist.

20

4. Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen Salze und Prodrugs gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe der Depressionen, krankhaften Angstzustände, sexuelle Dysfunktion, Galactorrhoe,

25

Akromegalie, Glaukoma, kognitive Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Dopa-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen, Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, neurodegenerative Erkrankungen oder zum Abstillen.

30

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe
Restless Leg Syndrom, L-DOPA-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte
Bewegungsstörungen, L-DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen
sowie Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht.

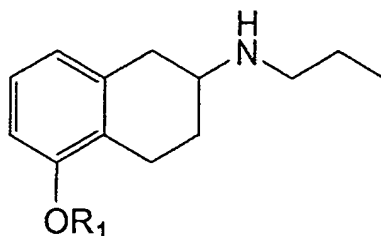
5

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Erkrankung eine
Bewegungsstörung ist, die
(a) Morbus Parkinson-assoziiert,
(b) L-DOPA induziert oder
(c) Neuroleptika-induziert ist.

10

Amended Claims

1. Pharmaceutical composition, comprising (S)-2-N-propylamino-5-hydroxytetralin or the salts or prodrugs thereof, wherein the prodrug is of the general formula I:



wherein R1 is selected from the group consisting of acyl, alkoxycarbonyl, cycloalkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, acetal, ketal, -C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂,

wherein R₂ and R₃ are respectively selected from H, C1-6-alkyl, C3-10-cycloalkyl, benzyl or phenyl.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein R1 is selected from C1-6-alkylcarbonyl, C3-10-cycloalkylcarbonyl, benzoyl, -C(O)NR₂R₃ and -C(O)NHR₂.
3. Pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is designed for transdermal, transmucosal or parenteral administration.
4. Use of (S)-2-N-propylamino-5-hydroxytetralin or the salts or prodrugs thereof according to claim 1 or 2, for the preparation of a medicament for treatment or prophylaxis of a disease selected from the group of depressions, anxiety disorders, sexual dysfunctions, galactorrhoe, acromegaly, glaucoma, cognitive disorders, restless leg syndrome, attention deficit hyperactivity syndrome (ADHS), hyperprolactinemia, hyperprolactinoma, eating disorders, DOPA-sensitive dyskinesias, Parkinson associated movement disorders, DOPA and neuroleptics induced movement disorders, cocaine-, alcohol-, opiate- and nicotine addictions, neurodegenerative disorders or for ablactation.

5. Use according to claim 4, wherein the disease is selected from the group consisting of restless leg syndrome, L-DOPA-sensitive dyskinesias, Parkinson associated movement disorders, L-DOPA- and neuroleptics-induced movement disorders, as well as cocaine-, alcohol-, opiate- and nicotine addictions.
6. Use according to any one of the preceding claims, wherein the disease is a movement disorder which is
 - (a) Morbus Parkinson associated,
 - (b) induced by L-DOPA, or
 - (c) induced by neuroleptics.